



TITLE:

前立腺癌に対するBuserelin (Hoe 766)の有効性および安全性に関する臨床的検討 --鼻腔内投与量の検討を中心にして--

AUTHOR(S):

新島, 端夫; 岩本, 孝; 島崎, 淳; 吉田, 修; 岩動, 孝一郎

CITATION:

新島, 端夫 ...[et al]. 前立腺癌に対するBuserelin (Hoe 766)の有効性および安全性に関する臨床的検討 --鼻腔内投与量の検討を中心にして--. 泌尿器科紀要 1988, 34(7): 1309-1319

ISSUE DATE:

1988-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119621>

RIGHT:

前立腺癌に対する Buserelin (Hoe 766) の 有効性および安全性に関する臨床的検討

—鼻腔内投与量の検討を中心にして—

東京大学泌尿器科関連施設 Buserelin 研究会 (世話人代表: 新島端夫教授)

新島 端夫¹⁾, 岸本 孝²⁾, 島崎 淳³⁾

吉田 修⁴⁾, 岩 動 孝一郎⁵⁾

TREATMENT OF PROSTATIC CANCER WITH INTRANASAL ADMINISTRATION OF LHRH ANALOG, BUSERELIN (Hoe 766) STUDY OF THE OPTIMUM DOSAGE OF INTRANASAL APPLICATION

Tadao NIJIMA, Takashi KISHIMOTO, Jun SHIMAZAKI,

Osamu YOSHIDA and Koichiro ISURUGI

Buserelin Investigation Group

(Chairman: Prof. T. Nijima)

Patients with pathologically defined prostatic carcinoma (114 cases in 23 institutes) were subcutaneously administered 500 μ g of Buserelin (Hoe 766) 3 times a day for 7 consecutive days, then randomized to intranasally administered 600 or 900 μ g/day of Buserelin as maintenance treatment. We examined the clinical efficacy, safety and endocrinological effects of the drug by the intranasal dosage. Size of prostate decreased more than 25% in 21 cases (total 47 cases; measured at the start and 3 months treatment by ultrasonography. Complete response and partial response were observed in 13 cases (16.1%) by NPCP's criteria at 3 months Buserelin treatment. Global Improvement Rating (GIR) were respectively 64.3 % (600 μ g group) and 68.0 % (900 μ g group). Global Utility Rating (GUR) were respectively 85.7 % (600 μ g group) and 82.0 % (900 μ g group). No significance was observed in these two groups. Adverse reactions were observed in 21 cases (18.9%). Except in 1 case, they were slight and the Buserelin treatment could be continued. Objectively Safety Rating (OSR) was 92.8%. Five cases were treated for more than 2 years with Buserelin and these cases were well controlled. Buserelin was considered as an effective and safe drug to treat prostatic carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1309-1319, 1988)

Key words: LHRH Analog, Buserelin (Hoe 766), Prostatic cancer, Intranasal administration, Hormone therapy

はじめに

ブセレリン (Hoe 766) はヘキスト社によって開発されたゴナドトロピン分泌ホルモン (LHRH) の誘導体である。その構造は天然 LHRH の10個のペプチドの6位のアミノ酸をテブチル基のついたセリンに、また、10位のグリシンをエチルアミド基に置換し

たものである。本薬は LHRH 同様、下垂体前葉からのゴナドトロピン (LH, FSH) の分泌を促進し、その作用は天然 LHRH の20~40倍である。しかしながら、本薬の大量もしくは連続投与により、下垂体 LH 細胞、FSH 細胞の LHRH レセプターが過剰の LHRH で感受性が低下する結果、ゴナドトロピンの産生、分泌が低下する。一方、本薬によって下垂体から過剰に分泌された LH によって性腺の LH レセプターが占拠され、性ホルモンの放出抑制が発現する。すなわち、本薬の直接的な作用部位は下垂体で

¹⁾ 東京大学名誉教授, ²⁾ 日本大学教授, ³⁾ 千葉大学教授, ⁴⁾ 京都大学教授, ⁵⁾ 東京通信病院

あるものの、究極的な作用は性腺における性ホルモンの分泌抑制である。われわれは、本薬を新鮮例の前立腺癌患者に投与を行い、その臨床効果を検討した。今回は、皮下投与に続く鼻腔内投与用量について検討するとともに、投与3カ月までの結果について報告する。

対象および方法

A. 対象

病理組織学的に診断が確立された前立腺癌患者で原則として次の各項目をすべて満たすものとした。病理組織学的分化度は前立腺癌取り扱い規約に従った。

a. ステージCあるいはステージDのもの

b. 原則として新鮮例のもの（ただし、既治療例を含める場合、原則として前治療終了後少なくとも4週間以上の休薬期間があり、かつ、前治療の影響が認められないものに限ることとした。また、すでに去勢術を施行した者は除外した。）

c. 3カ月以上の生存が期待されるもの

d. 厚生省班研究小山・斉藤班の一般状態の5段階分類（performance status）が0～3であるもの（終

日就床者は除外した）

e. 評価可能病変が存在するもの

ただし、これらのa～eの項目をすべて満たしている場合であっても、重篤な腎、肝および心疾患の合併症を有する場合や、活動性の重複癌を有する患者は試験の対象から除外することとした。試験の実施にあたっては、それが医療上好ましくないと判断される場合を除き、試験の内容などを患者に説明し、その同意を文書または口頭で得るものとし、その同意に関する記録を残すものとした。

臨床試験参加施設は全国23の研究施設であり、施設名および研究者をTable 1に示した。

B. 試験方法

治療初期の7日間は本薬1回500 μ g 1日3回皮下投与し、治療8日目以降の維持療法は被験者を2群に分けて、1回300 μ gを1日2回（1群）あるいは3回（2群）鼻腔内投与した。なお、投与量の割り付けは封筒法によって行い、コンローラーを東京大学医学部中央医療情報部 開原成允教授に依頼した。薬剤の投与は原則として3カ月間行ったが、臨床効果が認められる場合には継続投与を行った。

Table 1. 臨床試験参加施設

施設名	研究者名
東京大学	新島 端夫・岩動孝一郎 ¹⁾²⁾ 赤座 英之 ²⁾ 鈴木 明
北海道大学	小柳 知彦・坂下 茂夫
札幌医科大学	熊本 悦明・大野 一典・斉藤 誠一
東北大学	折笠 精一・目時利林也
群馬大学	山中 英寿・今井 強一
筑波大学	小磯 謙吉・石川 博通・大谷 幹伸
千葉大学	島崎 淳 ²⁾ 布施 秀樹 ²⁾
東京医科歯科大学	大島 博幸・東 四雄
順天堂大学	北川 龍一・河地 義雄・諸角 誠人
日本大学	岸本 孝 ²⁾ 岡田 清己 ²⁾ 佐藤 安男
慶応義塾大学	田崎 寛・馬場 志郎
横浜市立大学	穂坂 正彦・北島 直登
浜松医科大学	阿曾 佳郎・鈴木 和雄
京都大学	吉田 修 ²⁾ 岡田謙一郎 ²⁾
京都府立医科大学	渡辺 洸・小島 宗門
大阪成人病センター	古武 敏彦・宇佐美道之
兵庫医科大学	生駒 文彦・森 義則・有馬 明・藪元 秀典
岡山大学	大森 弘之・大橋 輝之
徳島大学	黒川 一男・香川 征・横関 明・滝川 浩
九州大学	熊沢 淨一・長谷川淑博
鹿児島大学	大井 好忠・落司 孝一
東海大学	河村 信夫・勝岡 洋治
北里大学	小柴 健・石橋 晃・内田 豊昭・藤野 淡人

1) 論文執筆

2) 中央委員会

C. 観察項目

自覚症状として排尿困難, 残尿感, 夜間頻尿, 腰痛, 貧血の5項目について, 高度, 中等度, 軽度, 消失または自覚症状なしの4段階で毎月試験担当医が評価することとした。また, 日常生活の活動性 (P.S.) は小山・斉藤班の5段階評価で分類した。他覚所見として, エコーによる計測, 全身骨シンチグラムを投与前および投与3カ月時に, 直腸内触診による前立腺の大きさを1カ月ごとに, 酸性フォスファターゼ, 前立腺由来酸性フォスファターゼ (PAP), アルカリフォスファターゼを投与前, 投与1週, 2週, 4週, 8週, 12週に測定した。また, 内分泌検査として血中 LH, FSH, テストステロン濃度を投与前, 投与1週, 2週, 4週, 8週, 12週に測定した。

副作用に関しては種々の副作用項目を設定し, 担当医の判断で継続的に記載することとした。また, 血液生化学検査として赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 総蛋白質, 総ビリルビン, GOT, GPT, LDH, コレステロール, BUN, 尿酸, ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, 尿糖, 尿蛋白質, 潜血反応, 尿沈渣, ウロビリノーゲン, ケトン体について投与前, 投与4週, 投与12週 (以後3カ月ごと) に測定した。

D. 効果判定方法

評価時期は投与3カ月目とした。評価は主治医の判定と, 中央委員会での評価によって行った。測定可能病変および評価可能病変については, 小山・斉藤班の判定方法に従うこととした。また, NPCP (National Prostatic Cancer Project) の判定方法も用いることとし, 主治医が判定するものとした。さらに, 臨床経過の全体像より本剤の抗癌効果を著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化の5段階で評価することとした。安全性は副作用の発現の有無, 臨床検査値の異常所見, 鼻粘膜所見などから安全, はば安全, やや問題がある, 問題がある, の4段階で評価することとした。さらに, 効果判定, 安全性を総合して, きわめて有用, 有用, やや有用, 無用, 有害の5段階で本薬の有用性の評価を行った。

E. 集計および解析方法

各施設より得られた臨床試験データはすべてコンピュータに入力し, その解析は SAS (statistical analysis system) により行った。解析は鼻腔内投与600 μ g 群と900 μ g 群との比較を行うとともに, 分化度ごと, ステージごとの臨床効果についても検討を加えることとした。統計的検定はデータの型に応じ, Fisher の直接確率計算, χ^2 -test, Mann-Whitney

の U-test ならびに t-test を用い, 有意水準は両側5%とした。

結 果

A. 試験対象および背景因子

1. 症例の内訳

登録例は114例であった。ステージBの症例が2例あったが, 評価可能ということで解析の対象に加えることにした。不適格例は2例で, 前治療ありと認められたもの1例, 評価可能病変のないものが1例であった。適格例のうち, 不完全例として中止例6例 (副作用によるもの4例, 悪化1例, 通院中止1例), 脱落例15例 (他剤併用によるもの3例, 用量違反11例, 患者の治療不遵守1例) であり, 完全例は91例であった。臨床効果については完全例に患者の治療不遵守を加えた92例で解析を行った。なお, 安全性 (副作用など) の検討は適格例のうち完全例および副作用の発現した中止例を含めた97例, および脱落例のうち他剤併用によるもの, 用量違反の症例14例を含めた合計111例について解析を行った。

2. 背景因子

臨床効果の評価が可能であった92例の患者背景を Table 2 に示した。分化度についてみると87例 (94.6%) が腺癌であり, そのうち中分化, 高分化のものが61例 (70.1%) を占めていた。ステージ別の分類では転移のあるステージDが67例 (72.8%) を占めていた。患者の年齢分布をみると70歳台が44例 (47.8%) と最も多く, 70歳以上は62例 (67.4%) であった。一方, 合併症は44例 (47.8%) の患者が併発していた。いずれの項目についても600 μ g 群と900 μ g 群で偏りは認められなかった。

B. 内分泌学的効果

LH の変化を Fig. 1 に示した。LH は一過性に上昇した後, 平均16 mIU/ml まで抑制された。12週における LH は投与前に対して600 μ g 群で40.2%, 900 μ g 群で37.1%まで抑制されていた。FSH の変化を Fig. 2 に示した。投与前に対し600 μ g 群で47.5%に, 900 μ g 群で34.4%に抑制されており, 900 μ g 群の抑制が強かった。テストステロンの変化を Fig. 3 に示した。投与1週で投与前と比較して25%上昇した後, 2週間で投与前の50%まで抑制され, 投与12週では, 600 μ g 群37%, 900 μ g 群20%まで抑制され, 900 μ g 群で強い抑制が認められた。600 μ g 群では3カ月目におけるテストステロンが上昇する傾向が認められた。また, テストステロン濃度の1カ月ごとの分布を Table 3 に示した。投与前は76例 (90.5

Table 2. 患者の背景因子

項 目	600 μ g 群 例数(%)	900 μ g 群 例数(%)	合 計 例数(%)	検 定
分 化 度	未分化	3(7.1)	3(6.0)	χ^2 test
	低分化	11(26.2)	9(18.0)	$\chi^2=3.0551$
	中分化	15(35.7)	23(46.0)	df=4
	高分化	12(28.6)	11(22.0)	p=0.5486
	その他	1(2.4)	4(8.0)	
ス テ ー ジ	B	1(2.4)	1(2.0)	Mann-Whitney
	C	9(21.4)	14(28.0)	U-test
	D ₁	4(9.5)	4(8.0)	Z=0.5219
	D ₂	28(66.7)	31(62.0)	p=0.6017
年 齢	-49	1(2.4)	0(0.0)	Mann-Whitney
	50-59	2(4.8)	5(10.0)	U-test
	60-69	14(33.3)	8(16.0)	Z=0.6508
	70-79	16(38.1)	28(56.0)	p=0.5152
	80-89	8(19.0)	8(16.0)	
	90-	1(2.4)	1(2.0)	
合 併 症	無	24(57.1)	24(48.0)	Fisherの直接
	有	18(42.9)	26(52.0)	確率計算
				p=0.5064
合 計	42(100.)	50(100.)	92(100.)	

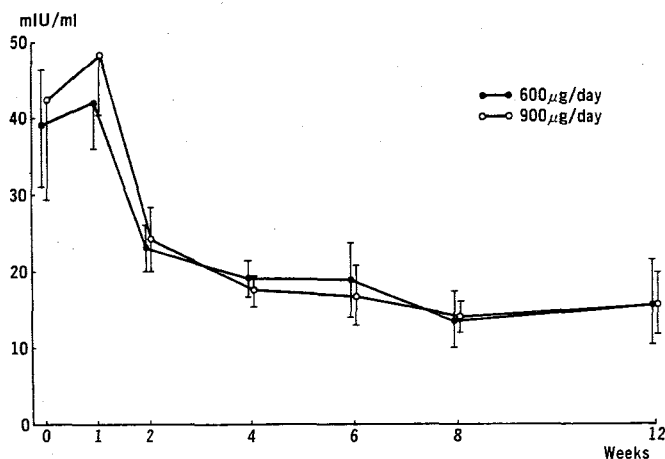


Fig. 1. 血清 LH 濃度 (平均値およびその95%信頼区間)

%) の症例が 2.1 ng/ml 以上であったものが, 1 カ月以降は60%以上が 1.0 ng/ml 以下に抑制されていた。600 μ g 群, 900 μ g 群の比較においては 0.5 ng/ml 以下に到達した割合は各測定時期とも 900 μ g 群の方が 600 μ g 群の2倍と多く, 1.0 ng/ml 以下に到達した割合についても各測定時期とも 900 μ g 群の方が多かった。

C. 小山・斉藤斑の一般状態

小山・斉藤斑の一般状態について Table 4 に示したが, 投与前より無症状で社会活動ができ, 制限を受

けることなく, 発症前と同等にふるまえる grade 0 についてはその評価を不変とせずに 0 \Rightarrow 0 として別途集計した。活動性が低下した症例は1例(1.7%)のみで16例(27.6%)で活動性が上昇していた。

D. 自覚症状に対する効果

自覚症状に対する効果を Table 5 に示した。投与前および投与3カ月目の4段階評価を自覚症状なし \Rightarrow なし, 消失, 改善, 不変, 悪化の5段階に分類して表示した。

排尿困難: 74例(82.2%)の患者に自覚症状があっ

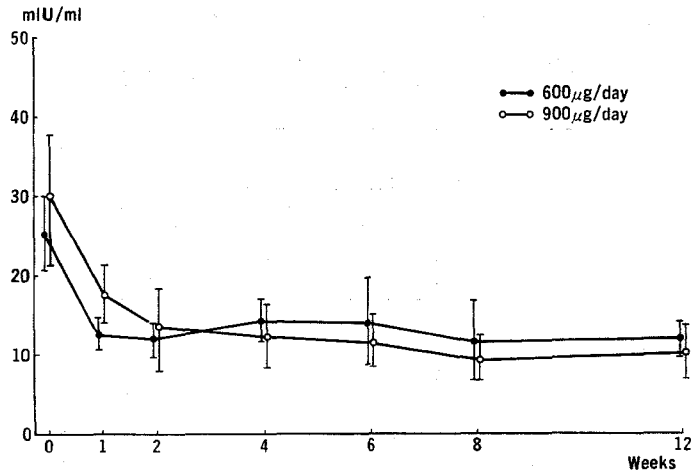


Fig. 2. 血清 FSH 濃度 (平均値およびその95%信頼区間)

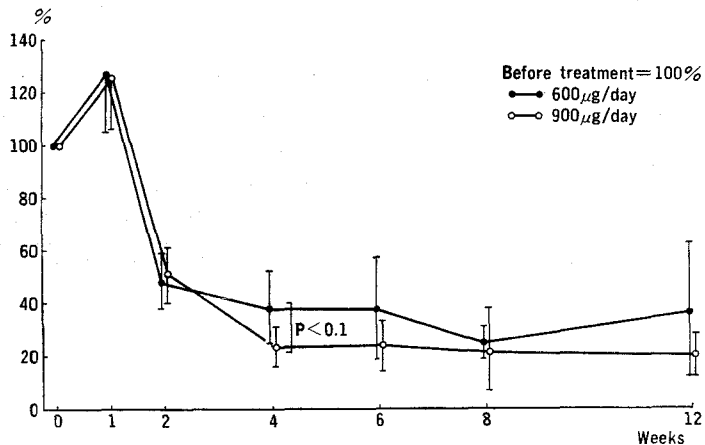


Fig. 3. 血清テストステロンの抑制 (平均値およびその95%信頼区間)

Table 3. 血中テストステロン値の推移

測定時期	投与量	例数	~0.5ng/ml	0.6~1.0	1.1~2.0	2.1ng/ml~
投与前	600µg	41	0(0.0)	1(2.4)	3(7.3)	37(90.3)
	900µg	43	0(0.0)	0(0.0)	4(9.3)	39(90.7)
投与1ヵ月	600µg	37	5(13.5)	16(43.2)	9(24.3)	7(18.9)
	900µg	41	14(34.1)	12(29.3)	10(24.4)	5(12.2)
投与2ヵ月	600µg	25	3(12.0)	14(56.0)	6(24.0)	2(8.0)
	900µg	29	10(34.5)	14(48.3)	3(10.3)	2(6.9)
投与3ヵ月	600µg	31	4(12.9)	15(48.4)	9(29.0)	3(9.7)
	900µg	32	8(25.0)	16(50.0)	5(15.6)	3(9.4)

たが、このうち49例(66.2%)で消失または改善が認められ、34例(45.9%)では消失していた。本薬投与初期から排尿困難の改善が認められており、カテーテル留置の12例のうち8例(66.7%)までが本薬投与3ヵ月以内に抜去することができた。一方、14例で悪化

した。

夜間頻尿: 74例(82.2%)の患者に自覚症状があったが、このうち41例(55.4%)で消失または改善が認められ、23例(31.1%)で消失していた。一方、14例で悪化した。

Table 4. 小山・斉藤班の一般状態

投与量	対象例	改善	不変	悪化	0⇒0	合計
600 μ g	25	6	19	0	13	38
900 μ g	33	10	22	1	9	42

Table 5. 自覚症状に対する効果

症 状	投与量	対象例	消 失	改 善	不 変	悪 化	なし⇒なし	合 計
排尿困難	600 μ g	33	16	6	6	5	9	42
	900 μ g	41	18	9	5	9	7	48
夜間頻尿	600 μ g	37	11	9	12	5	5	42
	900 μ g	37	12	9	7	9	11	48
残 尿 感	600 μ g	25	11	3	5	6	17	42
	900 μ g	26	11	3	3	9	22	48
排 尿 痛	600 μ g	16	7	1	3	5	26	42
	900 μ g	18	7	0	2	9	30	48
腰 痛	600 μ g	17	5	1	3	8	25	42
	900 μ g	18	4	1	3	10	29	47

Table 6. 前立腺容量の変化

分類方法	項 目	例数	縮 小	不 変	増 大
投 与 量	600 μ g 群	35	18	16	1
	900 μ g 群	40	20	18	2
ス テ ー ジ	B	2	1	0	1
	C	18	10	8	0
	D	55	27	26	2
分 化 度	低分化	20	12	7	1
	中分化	31	18	11	2
	高分化	21	8	13	0
合 計		75	38	34	3

残尿感：51例（56.7%）の患者に自覚症状があったが、このうち28例（54.9%）で消失または改善が認められ、22例（43.1%）で消失していた。一方、15例で悪化した。

排尿痛：34例（37.8%）の患者に自覚症状があったが、このうち15例（44.1%）で消失または改善が認められ、14例（41.2%）で消失していた。一方、14例で悪化した。

腰痛：35例（39.3%）の患者に自覚症状があった。このうち11例（31.4%）で消失または改善が認めら

Table 7. エコーによる前立腺容量の変化

分類	項 目 (例数)	50%以上 縮 小	25-49% 縮 小	0-24% 縮 小	1-24% 増 大	25%以上 増 大
投 与 量	600 μ g (n=20)	4(20.0)	7(35.0)	6(30.0)	3(15.0)	0(0.0)
	900 μ g (n=27)	3(11.1)	7(25.9)	13(48.2)	4(14.8)	0(0.0)
ス テ ー ジ	Stage B (n=2)	0(0.0)	2(100.)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Stage C (n=10)	0(0.0)	3(30.0)	6(60.0)	1(10.0)	0(0.0)
	Stage D (n=35)	7(20.0)	9(25.7)	13(37.2)	6(17.1)	0(0.0)
分 化 度	低分化 (n=10)	2(20.0)	1(10.0)	6(60.0)	1(10.0)	0(0.0)
	中分化 (n=21)	3(14.3)	9(42.9)	6(28.5)	3(14.3)	0(0.0)
	高分化 (n=12)	2(16.7)	2(16.7)	6(49.9)	2(16.7)	0(0.0)
合 計	(n=47)	7(14.9)	14(29.8)	19(40.4)	7(14.9)	0(0.0)

Table 8. 腫瘍マーカーの変化

項 目	投与量	正常化	改 善	不 変	悪 化	正常⇔正常	合 計
A C P	600 μ g 群	7	5	7	3	5	27
	900 μ g 群	4	4	13	3	3	27
	合 計	11	9	20	6	8	54
A I-P	600 μ g 群	3	3	7	2	18	33
	900 μ g 群	2	0	16	7	13	38
	合 計	5	3	23	9	31	71
P A P	600 μ g 群	8	2	9	1	10	30
	900 μ g 群	5	4	15	0	10	34
	合 計	13	6	24	1	20	64

れ, 9例(25.7%)で消失した. 一方, 18例(20.2%)で悪化した.

これらの自覚症状の改善については 600 μ g 群と 900 μ g 群との間では大きな差異は認められなかった.

E. 他覚所見に対する効果

1. 前立腺容量の変化

前立腺容量は主治医による触診およびエコーによる計測によって評価した. 触診による場合は原発巣の大きさを4段階とし, 大鶏卵大(40g以上), 鶏卵大(30~40g), 鳩卵大(20~30g), 鵝卵大(20g以下)とし, エコーによる場合は2方向の計測を行った. 触診による前立腺容量の変化を Table 6 に示した. 38例(50.7%)の症例で触診上原発巣の縮小が認められたが, 鼻腔内投与量による差異は認められなかった. 一方, 増大と判定されたものは3例(4.0%)であった. この3例はすべてステージDの症例で低分化癌1例, 中分化癌2例であり, 高分化癌では認められなかった. エコーによる前立腺の計測は, 投与前および投与3カ月の両方で行われた症例を対象とし, これらの結果を Table 7 に示した. 600 μ g 群20例, 900 μ g 群27例で計測が行われ, 50%以上の縮小は7例(14.9%), 25%以上の縮小は21例(44.7%)であった.

2. 腫瘍マーカーの変化

腫瘍マーカーとして酸性フォスファターゼ(ACP), アルカリフォスファターゼ(AI-P), および前立腺由来酸性フォスファターゼ(PAP)の3項目について測定を行った. 測定値は前立腺癌取り扱い基準第1版(1985年8月)に従って正常範囲内, 正常範囲の2倍未満, 正常範囲の2倍以上の3段階で分類し, 投与前値と, 投与3カ月目の測定値の比較を行った. 腫瘍マーカーの変化を Table 8 に示した.

酸性フォスファターゼは46例(85.2%)の症例で投与前値が正常範囲を超えていたが, このうち20例(43.5%)で正常化あるいは改善が認められ, 11例

(23.9%)で正常化した. 一方, 6例(13.0%)で悪化していた.

アルカリフォスファターゼは40例(56.3%)の症例で投与前値が正常範囲を超えていたが, このうち8例(20.0%)で正常化あるいは改善が認められ, 5例(12.5%)で正常化した. 一方, 9例(22.5%)で悪化した. 600 μ g 群では投与前より正常範囲内のものが18例(54.5%)であるのに対して, 900 μ g 群では13例(34.2%)とグループ間の差が認められた.

PAP は44例(68.8%)の症例で投与前値が正常範囲を超えていたが, このうち19例(43.2%)で正常化あるいは改善が認められ, 13例(29.5%)で正常化した. 一方, 1例(2.3%)で悪化した.

3. NPCP および小山・斉藤班の判定基準による評価

NPCP による評価ならびに小山・斉藤班による評価を Table 9 に示した. NPCP の判定基準による評価では 900 μ g 群で CR の症例が2例(2.5%)に認められたが, その他の項目については 600 μ g 群と 900 μ g 群で大きな差は認められなかった. 3カ月までの評価では70例(86.4%)の症例が NC 以上であった. 一方, 悪化と評価されたものは11例(13.6%)であった. 小山・斉藤班による原発巣に対する評価についても 900 μ g 群で CR が2例(4.3%)に認められた. 転移巣は 600 μ g 群の32例(76.2%), 900 μ g 群の35例(70.0%)に存在していたが, CR の症例は認められなかった. MR 以上の症例は 600 μ g 群で8例(25.0%)であったのに対し, 900 μ g 群では15例(42.9%)であった.

4. 主治医判定

自覚症状の改善状況, 腫瘍マーカーの変動などを考慮し, 主治医判定を行った. 改善度を Table 10 に, 安全度を Table 11 に, 有用度を Table 12 に示した.

改善度は著明改善が10例(10.9%), 改善が27例(29.3

Table 9. 判定基準による評価

A. NPCPによる評価

投与量	例数	C R	P R	N C	O P
600 μ g 群	39	0(0.0)	6(15.4)	27(69.2)	6(15.4)
900 μ g 群	42	2(4.8)	5(11.9)	30(71.4)	5(11.9)
合 計	81	2(2.5)	11(13.6)	57(70.3)	11(13.6)

B. 小山, 斉藤班による評価<原発巣>

投与量	例数	C R	P R	M R	N C	P D
600 μ g	42	0(0.0)	10(23.8)	10(23.8)	20(47.6)	2(4.8)
900 μ g	47	2(4.3)	8(17.0)	14(29.8)	19(40.4)	4(8.5)
合 計	89	2(2.2)	18(20.2)	24(27.0)	39(43.9)	6(6.7)

C. 小山, 斉藤班による評価<転移巣>

投与量	例数	C R	P R	M R	N C	P D
600 μ g	32	0(0.0)	5(15.6)	3(9.4)	17(53.1)	7(21.9)
900 μ g	35	0(0.0)	8(22.9)	7(20.0)	11(31.4)	9(25.7)
合 計	67	0(0.0)	13(19.4)	10(14.9)	28(41.8)	16(23.9)

Table 10. 改 善 度

分類方法	項 目	著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	悪 化	評 価 不 能	合 計
投 与 量	600 μ g	5(11.9)	12(28.6)	10(23.8)	8(19.0)	7(16.7)	0(0.0)	42(100.)
	900 μ g	5(10.0)	15(30.0)	14(28.0)	7(14.0)	8(16.0)	1(2.0)	50(100.)
ス テ ー ジ	B	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.)
	C	3(13.0)	9(39.2)	8(34.8)	2(8.7)	0(0.0)	1(4.3)	23(100.)
	D	7(10.4)	16(23.9)	16(23.9)	13(19.4)	15(22.4)	0(0.0)	67(100.)
分 化 度	低分化	4(15.4)	5(19.2)	3(11.5)	6(23.1)	8(30.8)	0(0.0)	26(100.)
	中分化	5(13.2)	14(36.8)	11(28.9)	3(7.9)	5(13.2)	0(0.0)	38(100.)
	高分化	1(4.3)	7(30.4)	10(43.6)	4(17.4)	1(4.3)	0(0.0)	23(100.)
	不 明	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)	1(20.0)	1(20.0)	5(100.)
合 計		10(10.9)	27(29.3)	24(26.1)	15(16.3)	15(16.3)	1(1.1)	92(100.)

Table 11. 安 全 度

分類方法	項 目	安 全	ほ ぼ 安 全	や や 問 題	問 題 あ り	評 価 不 能	合 計
投 与 量	600 μ g	35(81.4)	5(11.6)	2(4.7)	0(0.0)	1(2.3)	43(100.)
	900 μ g	56(83.6)	8(11.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)	67(100.)
	その他*1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.)
ス テ ー ジ	B	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.)
	C	23(85.2)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.4)	27(100.)
	D	66(80.6)	11(13.4)	2(2.4)	1(1.2)	2(2.4)	82(100.)
分 化 度	低分化	24(80.0)	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	30(100.)
	中分化	41(83.7)	5(10.2)	1(2.0)	0(0.0)	2(4.1)	49(100.)
	高分化	23(85.2)	2(7.4)	0(0.0)	1(3.7)	1(3.7)	27(100.)
	不 明	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.)
合 計		91(82.0)	13(11.7)	2(1.8)	1(0.9)	4(3.6)	111(100.)

*1) s.c.
のみで中止

Table 12. 有 用 度

分類方法	項 目	きわめて有用	有 用	やや有用	無 用	有 害	評 価 能	合 計
投 与 量	600 μ g	8(19.0)	13(31.0)	15(35.7)	6(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	42(100.)
	900 μ g	8(16.0)	17(34.0)	16(32.0)	8(16.0)	0(0.0)	1(2.0)	50(100.)
ス テ ー ジ	B	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.)
	C	5(21.8)	8(34.8)	8(34.8)	1(4.3)	0(0.0)	1(4.3)	23(100.)
	D	10(14.9)	21(31.3)	23(34.4)	13(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	67(100.)
分 化 度	低分化	5(19.2)	6(23.1)	10(38.5)	5(19.2)	0(0.0)	0(0.0)	26(100.)
	中分化	9(23.7)	13(34.2)	12(31.6)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	38(100.)
	高分化	2(8.7)	10(43.5)	9(39.1)	2(8.7)	0(0.0)	0(0.0)	23(100.)
	不 明	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	3(60.0)	0(0.0)	1(20.0)	5(100.)
合 計		16(17.4)	30(32.6)	31(33.7)	14(15.2)	0(0.0)	1(1.1)	92(100.)

%)であり、改善以上は37例(40.2%)であった。鼻腔内投与量でみると差は認められないものの、病期別に改善以上についてみるとステージBでは2例(100%)、ステージCでは12例(52.2%)、ステージDでは23例(34.3%)と、ステージが若いほど良好な結果となっていた。また、分化度別の改善以上についてみると、低分化群9例(34.6%)、中分化群19例(50.0%)、高分化群8例(34.8%)と中分化群で良好な成績が得られた。悪化症例は低分化群に多く8例(30.8%)でみられたのに対し、中分化群5例(13.2%)、高分化群1例(4.3%)であり、分化度が低い症例に悪化するケースが多かった。

安全度は投与量に関係なく、103例(92.8%)の症例ではほぼ安全以上の評価であった。問題ありとされた症例はブセレリン投与1週間で発疹の副作用のために投与の継続ができなかった1症例(症例番号1-3)のみであった。

有用度は投与量別にみた場合、ほとんど差は認められないものの、病期別にみると、有用以上と判定されたものはステージBでは2例(100%)、ステージCでは13例(56.5%)、ステージDでは31例(46.3%)と、ステージが低いものほど良好な結果であった。

6カ月以上投与が継続された症例についてみると、6カ月時点で評価可能症例51例中著明改善2例(3.9%)、改善23例(45.1%)、やや改善13例(25.5%)であり、悪化は6例(11.8%)であった。

F. 副作用

副作用は全症例のうち21例(18.9%)でみられた。頻度の多いものにはめまい・めまい感が5例(4.5%)で、ついで熱感・発熱が4例(3.6%)であった。その他にみられた副作用は瘙癢感、排尿困難、肝機能悪化がそれぞれ2例(1.8%)、頭痛、浮腫、一過性の血圧上昇、胃部不快感、発疹、鼻粘膜異常、蕁麻疹、口唇乾燥、BUN上昇、低カリウム血漿、四肢の紅斑、顔

面紅潮、睾丸萎縮、注射部位膿瘍がそれぞれ1例(0.9%)にみられた。副作用のために試験の中止に至った症例は蕁麻疹が発生した1例のみであり、その他の副作用項目についてはいずれについても一過性の軽度な症状であって継続投与が可能であった。臨床検査値については、異常値の出現はほとんど認められなかった。

G. 治療継続例について

ブセレリンによる前立腺癌の治療は現在なお111例中43例(38.7%)が継続中であり、正確に予後を判定することは困難であるが、1986年7月時点では、投与期間は平均9カ月以上であり、1987年1月現在で2年を超えて投与されている症例が5例となっている。投与3カ月以降で増量して継続投与を行っている症例は600 μ gから900 μ gへと増量した症例が4例、900 μ gから1,200 μ gへと増量した症例が2例である。また、3カ月以降投与して初めて出現する副作用はきわめて少ないことからブセレリンの長期投与が可能と考えられるが、この点についてはデータの蓄積を待ちたい。

考 察

従来前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の代表的な方法として外科的去勢術あるいは女性ホルモン投与が行われ、高度の睾丸機能抑制による男性ホルモンの除去効果によって臨床的にも好成績を得てきた。しかし、近年高齢者社会の実現に伴い、高齢者の生活の質の追求が重視されるに及んで、前立腺癌患者にとっても外科的去勢術の及ぼす心理的侵襲が大きく、また女性ホルモンの長期投与による心血管系副作用の発生と相まって、抗男性ホルモン療法の意義についても疑問視される風潮がとくに欧米において高まりつつあった。このような観点からLHRHアナログ製剤の臨床応用は上述したような欠点を伴わず、前立腺癌

の抗男性ホルモン療法的手段としてユニークで新しい有力な形式として登場し、その臨床治験が世界各国で盛んに行われるに至っている¹⁾。当初開発された製剤は皮下注射による投与形式が用いられ、臨床応用にあたっては連日、そして場合によっては1日2～3回の注射が必要であった。これに対して、ヘキスト社によって開発されたブセレリンの鼻腔内投与剤型は、1日2～3回噴霧するだけで有効な血中濃度を達成できることから、連日の通院の必要がなく、患者自身による使用が可能となった点で注目される製剤である。これまでの内外における治験段階の成績では、LHRHアナログ投与による治療開始後血中テストステロンの去勢域への抑制を達成するためには、噴霧剤に比較して皮下注射を連日行う方が速やかであることから、ひとまず皮下注を1週間連続したのち、噴霧剤の使用へと移行させる方法がとられた。このような投与形式を用いることによって治療開始2～3週間以内にほとんどの症例において血中テストステロンの去勢域以下への抑制が観察された²⁾。また、LHRHアナログ投与開始初期には、間脳下垂体性腺系の刺激期があり、血中テストステロン値が一過性に上昇することが知られ、一部の症例において症状の悪化がみられることと関係がある (flare-up) と考えられた。この一過性の刺激状態を回避するために、本剤と抗男性ホルモン剤を併用する試みもなされている³⁾。

今回われわれが実施した多施設共同によるブセレリンの臨床試験では、治療開始時は本薬 (1回 500 μ g 1日3回) 計 1.5 mg を連日皮下注射し、治療8日目以降の維持療法は被験者を2群に分けて 600 μ g および 900 μ g をそれぞれ鼻腔内投与した。本試験において観察された内分泌学的検査成績のうち、血中テストステロンの抑制効果について、投与開始後1カ月の時点で、1.0 ng/ml 以下の去勢域に達したものが、全体で60.3%であった。その後、2カ月後には75.9%の症例に去勢域への低下がみられた。同じ投与法を用いた Jacobi ら³⁾の報告ではより良好な抑制を示す傾向が認められた。この所見に対する説明は現在のところ十分ではないが、人種による差異、服薬状態すなわちコンプライアンスなどの点での問題を検討する必要があると思われる。日本人は鼻腔内投与という剤型にまだ充分になじんでいないので、噴霧方法の指導も必要であろう。鼻腔内投与用量の比較においては、900 μ g 群のほうが 600 μ g 群に対して強いテストステロン抑制率を示していた。また、投与3カ月においても抑制を持続していることから 900 μ g 群のほうが維持療法としてふさわしい用量であると考えられた。

つぎに本薬による臨床効果について、自覚症状の改善度の点で、治療前に症状を有していた症例のうち改善以上の効果を示したものは排尿困難66.2%、夜間頻尿55.4%、残尿感54.9%、排尿痛44.1%であった。腰痛に関しては改善以上は31.4%、不変を加えると48.6%であった。抗腫瘍効果の直接的指標として、前立腺容量の変化をみると 600 μ g, 900 μ g 両群とも半数以上に縮小傾向を認め、不変を加えると96.0%にも達した。しかし NPCP の判定基準で評価すると、PR 以上達成し得たものは16.0%、NC 70.4%で両者を加えると86.4%であった。一方、小山・斉藤班の基準では原発巣については、PR 以上の改善22.4%、NC を加えると、93.3%で NPCP の基準に比し、かなり良好な結果となった。その理由については、小山・斉藤班では前立腺の縮小率がそのまま効果に反映されるのに対して、NPCP では測定可能病変のほか、他の要因の関与による規定がより厳しくなっているためと考えられる。

LHRH アナログを用いた前立腺癌の治療成績についての文献報告をみると、leuprolide の 1 mg 連日皮下注を、30例の未治療例に対して試みた Smith ら⁴⁾の場合、3カ月後の時点で、PR 以上の改善率が54%、NC 以上を有効とすれば96%であった。Soloway ら⁵⁾は24例にブセレリンを用い、PR 54%、NC 以上92%の成績を得た。Williams ら⁶⁾は Zoladex を 15例に用い、最初の1週間は 500 μ g 皮下注し、その後の維持は 250 μ g 連日皮下注で行った結果、血中T値の抑制が不十分な症例が少なからずみられたにもかかわらず、70%に objective response がみられた。他の内分泌療法が無効となった再燃例に対しては、LHRH アナログの効果はほとんど期待できないことが報告され⁷⁾、また LHRH アナログの投与が無効であった症例に対する去勢術も効果を示さなかった。すなわち LHRH アナログの効果は機序的に従来の抗男性ホルモン療法と類似しているものと理解される。

われわれのトライアルにおいて、小山・斉藤班による原発巣の評価では、600 μ g 群、900 μ g 群ともに MR 以上の改善を示したものが49.4%、NC 以上を有効とすれば93.3%にも達した。一方、転移巣に対する効果をみても MR 以上34.3%、NC 以上76.1%と原発巣の場合より劣るものの、効果を示している。とくに実際の治験を担当した主治医の判定による改善度でもやや改善以上が66.3%、不変以上の有効率では82.6%の高値が得られた。本薬の安全性については定評のあるところであり、3カ月の比較的短期間の観察ではある

が, 重篤な副作用はなく, 93.7%がほぼ安全以上であったと評価された。抗腫瘍効果を中心とする有効性および安全性を含めた有用度の判定では 600 μ g 群, 900 μ g 群で83.7%がやや有用以上と高い評価が得られた。

今回の成績で, 内分泌効果の点で皮下注による治療成績に比し, 血中テストステロンの去勢値達成の低下がみられた。このことは対象患者が高齢者であり, 毎日の噴霧を確実に実行するコンプライアンスの点で指導を徹底して行う必要があろう。しかし, 去勢値の達成の有無に必ずしも関係なく, 臨床効果は従来の内分泌療法に比しても遜色のない成績が得られており, 有用度は高いことがわれわれのトライアルでも明らかにされた。

今後 LHRH アナログ製剤の臨床応用は, デボ剤を中心とするコンプライアンスの面での確実性と血中移行のより確実な剤型が選択されていく傾向がみられるであろう。しかし噴霧剤による治療も, 患者自身が毎日有効な治療を行っているという実感を持つことができる点でも魅力のある方法であり, 今後も症例を選択し, 場合によっては抗男性ホルモン剤との併用を考慮するなどしてさらに検討を加える価値をもつものと考ええる。

お わ り に

新鮮例の前立腺癌患者114例に LHRH アナログ製剤ブセレリン 500 μ g を1日3回, 7日間連続皮下注後, 維持療法として1日 600 μ g あるいは 900 μ g を鼻腔内投与した時の用量別臨床効果および安全性について検討した。

テストステロンの抑制は 900 μ g 群で優れており, 維持療法におけるふさわしい用量といえた。腫瘍マーカーでは ACP で43.5%, AI-P で20.0%, PAP で43.2%で改善が認められた。NPCP の評価では PR 以上が16.1%, 小山・斉藤斑の原発表に対する評価では PR 以上が22.4%, NC までを含めると93.3%であった。主治医判定では, 改善率は66.3%がやや改善

以上であり, 有用度では83.7%がやや有用以上の評価であった。

副作用は18.9%でみられたが, 投与中止に至った症例は1例のみであり, その他はいずれも一過性のものであり, 92.8%が安全あるいはほぼ安全の評価であった。ブセレリンは副作用も少なく, 前立腺癌の治療薬として有用であると考えられた。

文 献

- 1) 岩動孝一郎: LHRH アナログ製剤の臨床応用について—特に前立腺癌を中心に—. 臨泌 39: 635-644, 1985
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lefebvre FA, Cusan L, Raynaud JP, Husson JM and Fazekasz AT: New hormonal therapy in prostatic cancer: combined use of a pure antiandrogen and an LHRH agonist. Hormone Res 18: 18, 1983
- 3) Wenderoth U K and Jacobi GH: Three years of experience with the Gn-RH analog Buserelin in 100 patients with advanced prostatic cancer. In LHRH and its analogues, basic and clinical aspects. Labrie, F., Belanger, A., Dupont, A. (eds). Excerpta Med. Internat. Congr. Ser. 656, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam pp. 349-358, 1984
- 4) Smith JA Jr: Androgen suppression by a gonadotropin releasing hormone analogue in patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 131: 1110, 1984
- 5) Soloway MS: Newer methods of hormonal therapy for prostate cancer. Urology, suppl, 5: 24-30, 1984
- 6) Williams G, Allen JM, O'shea JP, Mashiter K, Doble A and Bloom SR: Prostatic cancer: treatment with long-acting LHRH analogue. Br J Urol 55: 743, 1983
- 7) Smith JA Jr: New methods of endocrine management of prostatic cancer. J Urol 137: 1-10, 1987

(1987年7月21日受付)